Umile omaggio
al Maestro
F. Patti

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI CATANIA

DIRETTORE: PROF. F. VANZETTI

Il problema etiogenetico del cancro

PEL DOTTOR FRANCESCO PATTI

CATANIA

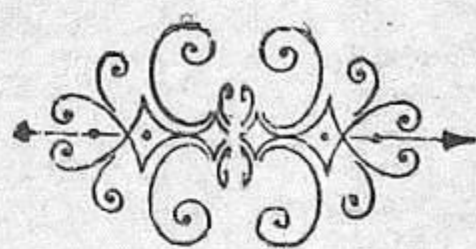
UNIONE TIPOGRAFICA CATANESE

1923

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI CATANIA

DIRETTORE: PROF. F. VANZETTI

Il problema etiogenetico del cancro

PEL DOTTOR FRANCESCO PATTI

CATANIA

UNIONE TIPOGRAFICA CATANESE

1923

Il problema etiologico del cancro non ancora accenna ad essere risolto.

Esso a malgrado di tutte le affannose ricerche teoriche e sperimentali, resta purtroppo il punto oscuro contro cui vanno a cozzare tutte le energie scientifiche più salde e più appassionate.

Se la soluzione adunque della etiologia del cancro è molto lontana, non è a dire però che poco si sia fatto sulla patogenesi, su alcune proprietà biologiche e sopratutto sulla conoscenza della intima struttura.

Basterebbe il fatto che si è ottenuto sperimentalmente con mezzi esogeni la produzione del cancro sia negli animali che nell'uomo: ciò rappresenta un gran passo che potrà rendere frutti di estremo interesse.

Primo fra tutti il Cohnheim pensò che i tumori potessero prendere origine da irregolarità nelle disposizioni delle diverse parti embrionali e quindi da aberrazioni dello sviluppo.

Seguì meno fortunata la teoria del Ribbert sulla rottura dell'equilibrio in cui si mantengono normali i rapporti fra gli elementi del tessuto epiteliale e connettivo, caratterizzate dalla dislocazione di gruppi di elementi e dallo squilibrio di nutrizione fra gli elementi epiteliali e lo stroma connettivale.

Le prove di controllo che avrebbero dovuto confermare la teoria del Ribbert con la produzione sperimentale del tumore per mezzo della dislocazione di gruppi cellulari, sono invece tutte fallite.

In seguito Hansmann, Boveri furono i sostenitori delle così dette dottrine cellulari le quali cercarono nella cellula neoplastica stessa alterazioni morfologiche e biologiche che illuminassero la causa determinante dello sviluppo neoplastico (cariocinesi asimmetriche—anaplasia, cataplasia degli elementi del cancro).

Recente è la teoria parassitaria che in un primo tempo destò straordinario interesse perchè fece sorgere speranze circa la terapia specifica dei blastomi maligni.

Si parlò di virus filtrabili, di bacteri, di blasto, ifo, schizomiceti, di protozoi, elminti, coccidi ed acari, ma la causa definitiva del cancro non fu per nulla trovata.

Ricercatori avevano trovato nelle cellule cancerose certi corpi ai quali diedero il significato di parassiti, però ben presto si riconobbe che i corpi inclusi non erano se non delle modificazioni delle cellule neoplastiche sia del protoplasma che del nucleo.

In Francia la teoria parassitaria vive ancora le sue grandi glorie.

Molti autori infatti ne sono i più validi sostenitori e intendono di aver trovato definitivamente la causa del cancro nella *cancri amoeba macroglossa* o *amoeba proteus*.

Bokl riferisce di avere riscontrato il *demodex* in tumori spontanei (ratti, cani, topi) ed in un cancro della mammella.

L'Autore cerca di alluminare la patogenesi del cancro pensando che questi parassiti potessero essere il veicolo del virus canceroso sconosciuto.

Similmente Fibiger ottenne sperimentalmente veri cancri dello stomaco e della lingua con metastasi ai polmoni e alle ghiandole linfatiche (nei ratti) alimentando gli animali d'esperimento con certe blatte (periplaneta americana) le quali contenevano un nematode ch'egli chiamò *spiroptera neoplastica*.

Gli animali così trattati presentarono il cancro nella percentuale del 55 per 100 dei casi.

Tumori maligni (sarcomi) capaci di metastasi peritoneali e pleurali e trapiantabili in serie sono stati osservati nei ratti mediante il cisticerco della tenia del gatto (*taenia crassicollis*).

Anche frequenti sono i cancri della vescica per azione del *distomunm haematobium*, quelli della muccosa boccale per irritazione cronica da tabacco o per il continuo masticare di alcune erbe aromatichè (come ad es. il betel delle indiane).

Pare che non siano neanche estranei nello sviluppo di un tumore i traumi lievi ma continui.

In tutti i casi però si deve necessariamente ammettere una predisposizione degli organismi a reagire in un modo tutto affatto particolare a certi stimoli.

Per la genesi dei tumori vanno pure ricordati una serie di agenti chimici quali l'arsenico (cancri arsenicali di Hutchinson) l'anilina (cancri vescicali), la paraffina (cancri cutanei) il rosso scarlatto in olio di ulive, l'indofenolo ed il Sudan III (Fischer) la lanoolina (Haga) sostanze tutte capaci di agire sul connettivo e provocare la proliferazione degli elementi epiteliali vicini.

Sono state adoperate anche con successo nella produzione sperimentale dei tumori le tossine dei blastomiceti patogeni (Galeotti e Pentimalli).

Gli esperimenti raggiunsero il loro alto valore e significato con l'uso del catrame.

Iamagiwa e Ichikava pei primi avevano osservato clinicamente l'esistenza del cancro negli operai del catrame, con l'uso del quale Fibiger è riuscito a produrre sulla pelle dei ratti neoformazioni epiteliali maligne con metastasi ai pulmoni.

Si è potuto sicuramente constatare la malignità dei tumori prodotti, giacchè gli esperimenli sono stati rifatti e confermati anche da molti altri autori (Parodi — Pollettini — Murray — Bierich — Lutch — Lipschetz — Declmann).

I cancri ottenuti con l'uso del catrame presentano una struttura che per

contenere elementi epiteliali e connettivali in proliferazione atipica sono stati chiamati epitelio-sarcomi.

L'organismo affetto da un cancro da catrame presenta reazioni sclerotiche e cellulari (fagocitosi a grosse cellule-mononucleari e polinucleari).

Gli esperimenti dimostrano ancora che gli animali di una stessa specie presentano recettività diverse.

Esistono infatti dei casi di immunità naturale la quale però pur essendo sperimentalmente sicura attende ancora maggiore spiegazione.

Intorno alla questione sui principii contenuti nel catrame capaci di produrne il cancro l'ipotesi di Bayet, sostenuta anche da Kennaway - Leitch ed altri, che ne incolpava le tracce di arsenico esistenti nel catrame stesso, non regge agli esperimenti giacchè si sono visti produrre cancri servendosi anche di carbon fossile che contiene tracce sparutissime di arsenico.

Bloch con esperienze ancora incomplete ha già iniziato una serie di ricerche cercando di separare dalle masse del catrame quelle tali sostanze capaci di produrre il cancro. Egli ha ottenuto con l'impiego di a. picrico sulle frazioni del catrame ad un T. di 440° dei picrati che possiedono qualità cancrogene.

Ciò dimostrerebbe che la causa prima del cancro stesse in una qualche cosa che non fa parte con l'organismo; i cancri da raggi X e da radium confermerebbero la teoria.

Fichera ed altri autori aggiungono uno squilibrio ormonico per alterazioni del sistema ghiandolare endocrino e degli organi emolinfatici.

Col metodo degli innesti il Fichera ha potuto stabilire una scala di resistenza massima per la milza ed una minima per i testicoli.

Nella milza infatti l'innesto veramente penetra e difficilmente arriva a sostituire il parenchima; si sviluppa invece l'innesto allo esterno ed invade spesso le pareti dello stomaco od il pancreas.

Anche l'immunizzazione degli animali con i vari organi sottoposti a macerazione o ridotti in poltiglia gli esperimenti riscontrano i medesimi risultati: potere immunizzante massimo per la milza, per il sangue (eritrociti) potere immunizzante minimo per i testicoli.

Verrebbe così ad essere confermato al timo, alla milza ed al fegato un contenuto ricco di sostanze oncolitiche e questi esperimenti(Freund-Morgnesten) sono stati anche confermati e chiariti con l'ectomia.

L'animale (ratto) a cui si asporta la milza ed il timo diviene più ricettivo anche se prima era immune mentre che l'ablazione dei testicoli nei topi e pel carcinoma, determina una resistenza maggiore.

L'esame macro e microscopico sistemato dai vari organi principali ha dimostrato che quelli (gruppo ematopoietico) ritenuti inibitori dello sviluppo blastamatoso presentano spiccata iperfunzione ed iperplasia degli elementi che li costituiscono negli animali immuni, con spontanea regressione dello innesto.

Nell'uomo gli esperimenti per quanto siano stati necessariamente limitati il Fichera ha potuto vedere che un organo in cui le metastasi si osservano con una certa frequenza è l'ovaio; all'opposto la milza rappresenta una delle sedi rare di metastasi il che fa chiaramente contrasto con la circolazione e la particolare struttura dell'organo.

Nei riguardi della immunità il Fichera non può che riferirsi alle statistiche le quali insegnano quanto siano rari i neoplasmi nell'infanzia, epoca in cui esiste un'attività rigogliosa degli organi ai quali l'esperimento assegna funzioni inibitrici sulle proliferazioni atipiche.

Per la ectomia sono interessanti alcuni casi di tumori secondari guariti spontaneamente in cui il tumore primitivo ovarico era stato asportato.

Così pure mole vescicolari e corion epiteliomi sono scomparsi spontaneamente con l'ovarectomia (Marchand, Laugans Schauta, Bastianelli, Hobel). Anche nel cancro si sono avuti risultati statistici buoni col metodo dell'asportazione estesa agli annessi.

Infine l'esame della tessitura dei vari organi dimostra che la loro attività diminuisce a mano a mano ch'essi vanno in involuzione (milza, timo, midollo osseo). Gli organi eccitatori come le ghiandole sessuali sono gli ultimi a regredire.

Alla teoria infettiva dei tumori maligni le esperienze di Peyton Rous sui sarcomi dei polli portarono notevole contributo. L'autore poté scoprire un tumore sarcomatoso che è riuscito a trapiantare non solamente per innesto ma anche per iniezione di filtrato del tumore.

Pentimalli, Peyron e Borel si occuparono di queste ricerche servendosi di tumori filtrati o disseccati.

Il tumore che se ne ricava ha l'aspetto caratteristico del sarcoma; in una prima fase sul posto, il luogo di elezione è il muscolo pettorale, si nota solamente un comune tessuto infiammatario che gradatamente, verso il 15 giorno è sostituito da una infiammazione congiuntiva fibroblastica.

Istologicamente oltre alle caratteristiche cellule fusiformi questo tipo di sarcoma può contenere cellule giganti, rotonde o poligonali.

Il virus filtrabile capace di causare il tumore e di cui se ne sconosce la natura resiste alla disseccazione per molti mesi; a 55 gradi è inattiva, l'alcool, l'acetone, il cloroformio lo distrugge.

In questi ultimi anni è stata data grande importanza alla formazione di cancri in organi o tessuti precedentemente affetti da alterazioni varie che furono chiamate precancerose (cicatrici di amputazioni, di scottature, di lupus, di sifilomi, di gangrena, di seni fistolosi).

È questa la teoria irritativa di Bergmann.

Orth elenca la calcolosi biliare e la cirrosi del fegato fra le malattie precarcinomatose e la stessa classifica da tempo s'è data alle lesioni croniche della pelle ed alla glossite ritenute cause sicure di cancro.

Uguale importanza, pei cancri dell'utero deve attribuirsi alle cicatrici da lacerazioni in seguito a parto ed in particolar modo per quelle lacerazioni non suterate.

La clinica ci insegna che molte volte il cancro trae origine da queste lesioni le quali quindi giustamente devono annoverarsi tra le malattie precarcinomatose.

Ed io designerei anche con questo nome quelle alterazioni del collo uterino che vanno sotto il nome di erosione della portio sostenuta da una cronica infiammazione dell'utero e particolarmente del collo.

Il carcinoma del collo 99 volte su 100 s'impianta su un collo metritico ed eroso.

Ma non vorrei però che fossero interpretate come lesioni precancerose i cancri veri e propri, i quali, perchè iniziali, clinicamente presentano qualche dubbio sulla diagnosi.

Una simile deduzione sarebbe assai colpevole perchè se la clinica qualche volta è insufficiente (dobbiamo augurarci di osservare sempre cancri di dubbia diagnosi perchè per lo meno saranno probabilmente operabili), essa trova un valido aiuto nell'esame istologico che contribuirà a porre nei giusti termini il giudizio diagnostico.

Se è permesso indugiare qualche tempo l'atto operativo di fronte ad un'affezione così detta precarcinomatosa, sempre che la biopsia risulti negativa, restando vigili in un'attesa armata e seguendo con scrupolo le minime variazioni cliniche e anatomopatologiche della lesione (l'esame istologico deve ripetersi) è d'altra parte colpa gravissima perdere un sol minuto di tempo, allorchè non esiste più alcun dubbio sulla diagnosi. Il rimanere incerti sulla necessità o meno di intervenire chirurgicamente e radicalmente, l'essere dubbiosi e perplessi in questi casi significa rovinare un essere umano che ha come tutti gli altri il diritto sacro dalla vita.

Un intervento immediato preserva senza dubbio da ulteriori riproduzioni.

E ciò è stato dimostrato sperimentalmente.

Col metodo degli innesti si è accertato che tutti i particolari del cancro si trovano nelle lesioni provenienti dalla sola piccola zona di impianto; la neoformazione maligna ha inizio da una zona molto limitata.

Intervenendo al momento vicino all'inoculazione non si osservano altre manifestazioni.

***

Dai risultati sperimentali sulla produzione dei tumori maligni ne è venuta la conclusione che il cancro degli animali è identico a quello dell'uomo in cui è più frequente l'epitelioma laddove nell'animale predomina la forma sarcomatosa.

In quanto alla contagiosità nessun elemento di sicurezza possediamo per affermarne la dottrina, che anzi non mancano delle prove per negarla.

A parte l'assenza del contagio nel personale ospedaliero che continuamente piglia contatto con ammalati di cancro, non credo privo d'interesse far rilevare, nei riguardi del cancro dell'utero, l'esiguità nel numero dei cancri dell'asta.

Se il cancro fosse trasmissibile dovremmo invece osservare con una certa frequenza questi epiteliomi dell'asta, giacchè il maggior numero delle ammalate di cancro uterino vengono alla osservazione a processo molto inoltrato ed hanno avuto certamente contatto sessuale coi mariti dall'inizio e fino a qualche giorno prima della visita.

Ed invece il contagio non si è verificato.

Lo stesso può dirsi per l'ereditarietà la quale per molti ricercatori costuisce una semplice predisposizione, molto trascurabile.

Catania, Settembre 1923.